

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andela Jurišić**

**MEDITERANSKA PREHRANA I KONCENTRACIJA FIBRINOGENA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2015./2016.**

**Mentor: Doc .dr. sc. Ivana Kolčić**

**Split, srpanj 2016.god.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Andela Jurišić**

**MEDITERANSKA PREHRANA I KONCENTRACIJA FIBRINOGENA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2015./2016.**

**Mentor: Doc. dr. sc. Ivana Kolčić**

**Split, srpanj 2016.god.**

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b>	1
1.1. Fibrinogen	2
1.2. Fiziološka uloga fibrinogena	3
1.3. Fibrinogen kao rizikni imbenik	4
1.4. Imbenici koji utječu na koncentraciju fibrinogena	5
1.5. Povezanost između koncentracije fibrinogena i naša prehrane	7
1.5.1. Mediteranska prehrana i koncentracija fibrinogena	7
1.5.2. Koncentracija fibrinogena i nezdoravi naša prehrane	8
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	10
2.1. Cilj istraživanja	11
2.2. Hipoteza	11
<b>3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA</b>	12
3.1. Ustroj istraživanja	13
3.2. Ispitanici	13
3.3. Postupci	13
3.4. Upitnik o prehrani i drugim navikama	14
3.4.1. Mjerenje koncentracije fibrinogena	17
3.4.2. Antropometrijska mjerenja	17
3.4.3. Statistička analiza podataka	17
<b>4. REZULTATI</b>	19
<b>4. RASPRAVA</b>	36
<b>5. ZAKLJUČCI</b>	40
<b>6. SAŽETAK</b>	42
<b>7. SUMMARY</b>	45
<b>8. POPIS CITIRANE LITERATURE</b>	48
<b>9. ŽIVOTOPIS</b>	55
<b>10. PRILOZI</b>	58

## **1. UVOD**

## 1.1. Fibrinogen

Fibrinogen, odnosno faktor I koagulacijskog lanca, je glikoprotein koji pomaže u nastanku krvnih ugrušaka. Sintetizira se u jetri, a osnovu građeni mu linearni niz od tri para polipeptida  $2 \times 2 \times 2$  koji su međusobno povezani disulfidnim vezama. Također, molekula fibrinogena je topljiva, velika i kompleksna koagulacijska sastavnica plazme koja nastaje pretvorbom trombina u fibrin u procesu koagulacije (1).

U svojoj prirodnoj formi, fibrinogen pravi mostove između trombocita, spajajući se na njihov GpIIb/IIIa površinski membranski protein, no njegova glavna funkcija ipak je u tome što djeluje kao prekursor fibrina u procesu zgrušavanja (1).

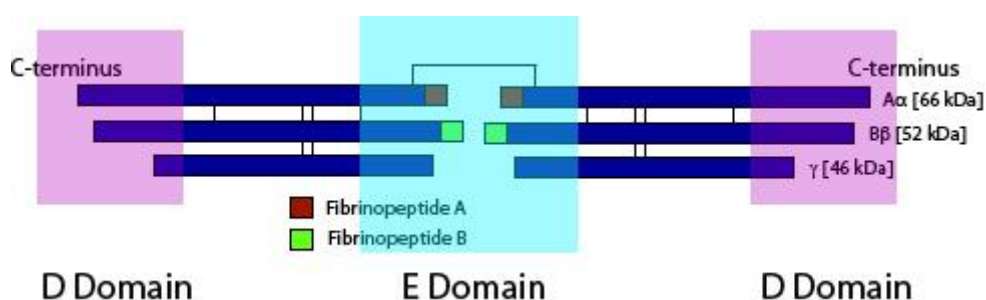
Značenje fibrinogena za ljudsko zdravlje je u tome što je to glavna komponenta koagulacijskog lanca, kao i vrlo važna odrednica krvne viskoznosti i protoka, stoga ima vrlo važnu ulogu u prevenciji krvarenja i u održavanju homeostaze organizma. Osim u procesu zgrušavanja, sudjeluje i u procesu upale, kao njezin akutni reaktant i samim time je indikator upalnog odgovora organizma. No, sve je veći broj epidemioloških studija koje govore o povezanosti povećanih plazmatskih koncentracija fibrinogena s velikim brojem kardiovaskularnih bolesti, uključujući i ishemijsku bolest srca, moždani udar, kao i druge tromboembolijske incidente (2).

Nadalje, zbog svog iznimnog kliničkog značaja, samo mjerenje i izražavanje koncentracije fibrinogena u plazmi mora biti izvedeno što to nije i preciznije. Koncentracija fibrinogena mjeri se rutinski u sklopu određivanja kompletne krvne slike. Postoji veliki broj metoda izražavanja, no najviše je u upotrebi Claussova metoda (3). U toj metodi se razrijeđenoj plazmi s poznatom koncentracijom fibrinogena dodaju visoke koncentracije trombina i prati se vrijeme zgrušavanja sukladno standardnim krivuljama. Budući da je vrijeme zgrušavanja obrnuto proporcionalno koncentraciji fibrinogena, vrijeme koje je potrebno da bi došlo do zgrušavanja plazme pacijenta, služi nam kako bi odredili vrijednost fibrinogena iz standardne krivulje. Ova metoda je pouzdana, točna, precizna i vrlo lako se prilagođava automatiziranim koagulacijskim analizatorima (4). Normalne vrijednosti su od 1,5 do 4,0 g/L, ovisno o korištenoj metodi mjerenja (5). Povećane koncentracije su, osim navedenih kardiovaskularnih bolesti, povezane i s različitim upalnim stanjima u organizmu, posebice u upali desni, odnosno u početku parodontitisa (6). Niske koncentracije fibrinogena mogu upućivati na sistemsku aktivaciju sustava za zgrušavanje, odnosno tzv. potrošnu koagulopatiju, patološko stanje u kojoj je potrošnja imbenika zgrušavanja puno veća od

njihove sinteze. Takvo stanje je ponekad teško dijagnosticirati, no niske razine fibrinogena uz produžena vremena zgrušavanja (PV ili aPTV) i određeni patofiziološki mehanizam koji je doveo do potrošne koagulopatije, mogu pouzdano sugerirati o čemu je riječ (5).

## 1.2. Fiziološka uloga fibrinogena

Kao što je već navedeno, molekula fibrinogena sastavljena je od 3 para polipeptidnih lanaca međusobno povezana disulfidnim vezama. Svaka molekula sastoji se od dvije vanjske D domene povezane sa srednjom E domenom (Slika 1). Fibrin se oblikuje nakon što trombin odcijepi fibrinopeptid A fibrinogena, time inicirajući i polimerizaciju fibrina i stvaranje ugruška (7). Kao posljednja u formiranju samog ugruška djeluje transglutaminaza, odnosno faktor XIIIa, koja kovalentno veže glutaminske ostatke jedne fibrinske molekule s lizinskim drugu, stvarajući tako na različite mehanike, kemijske i proteolitičke utjecaje otporan ugrušak. Mehanika obilježja samog ugruška, koja mogu biti vrlo promjenjiva, ključna su za funkciju fibrinogena u hemostazi, odnosno cijeljenju rane. Osim ovog osnovnog puta formiranja ugruška, fibrinogen se povezuje i s brojnim drugim proteinima te tako pomaže u hemostazu. Ti su npr.: fibronektin, albumin, vWF, FGF-2, VEGF i IL-1. Fibrinogen povezuje trombocite među i se za GpIIb/IIIa te time osigurava dodatnu stabilnost ugruška. Osim hemostatske, ostale važne funkcije u kojima sudjeluje kroz interakciju s brojnim molekulama su adhezivne i inflamatorne (8).



**Slika 1.** Struktura fibrinogena

preuzeto sa: <http://practical-haemostasis.com/Screening%20Tests/fibrinogen.html>

### 1.3. Fibrinogen kao rizični čimbenik

Fibrinogen ima vrlo važnu ulogu u brojnim patofiziološkim procesima u organizmu, uključujući upalu, aterogenezu i trombogenezu. Iako je njegova uloga u svim ovim procesima dokazana, razumijevanje mehanizma kojim fibrinogen djeluje u istima, nije toliko jasan. Mehanizam koji se još uvijek smatra glavnim je infiltracija krvnih ćelija fibrinogenom, samim time povećavajući lijepljenje trombocita i na samom kraju formiranje ugruška. Nadalje, kako je plazmatski fibrinogen i vrlo jaki reaktant akutne faze upale, on povećava degranulaciju trombocita, djelujući i posredno preko ADP-a (9).

Bolesti s kojima je povećana razina fibrinogena povezana većinom su kardiovaskularne prirode. Fibrinogen se smatra neovisnim kardiovaskularnim čimbenikom, s tim da ukoliko postoji još nekoliko čimbenika rizika povećava njihov loš utjecaj (10). Koncentracija fibrinogena u plazmi je i u pozitivnoj korelaciji s ozbiljnošću koronarnih bolesti, što bi značilo da većina koncentracija fibrinogena izaziva i ozbiljniju koronarnu bolest (11). Razine fibrinogena su puno više u pacijenata s nestabilnom anginom od onih s stabilnom, kao i u onih s ozbiljnom vazospastičnom anginom naspram onih s blagom (12). Nadalje, povišene koncentracije fibrinogena imaju i veliku prognostičku vrijednost, određuju je li određena koronarna bolest fatalna ili ne, nova ili rekurentna i za žene i za muškarce (13).

Osim u kardiovaskularnim bolestima, povišene razine fibrinogena indikativne su i u plućnim bolestima, posebice kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Razine fibrinogena koje su  $\geq 350$  mg/dl u osoba s KOPB-om upućuju na povećani rizik egzacerbacije bolesti, za razliku od onih kojima su razine fibrinogena ispod te vrijednosti (14). Osim prediktivne vrijednosti za egzacerbaciju bolesti, povišene razine fibrinogena povezane su i sa većim brojem pridruženih bolesti, bržom progresijom bolesti i većom smrtnošću (15).

Također, u pacijenata koji boluju od kronične bubrežne insuficijencije znatno su povišene razine fibrinogena u plazmi. Koncentracija ovisi o nadomjesnoj terapiji koju pacijent uzima i o stupnju proteinurije. Pacijenti koji su na kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi imaju više koncentracije fibrinogena i niže albumina od pacijenata na hemodijalizi. U svih pacijenata uočava se obrnuta korelacija između razine fibrinogena i

albumina, a to je zbog promijenjenog jetrenog metabolizma, gdje jetra pokušava nadoknaditi albuminski deficit sintezom fibrinogena (16).

#### 1.4. Čimbenici koji utječu na koncentraciju fibrinogena

Postoje istraživanja i dokazi koji govore da je koncentracija fibrinogena pod velikim utjecajem gena, u smislu postojanja velikog broja genetskih polimorfizama koji mogu utjecati na razinu fibrinogena u plazmi (17). Fibrinogenetski lokus sastoji se od 3 gena koji kodiraju fibrinogen (FGG), fibrinogen (FGA) i fibrinogen (FGB), tako da varijacije fibrinogenetskog lokusa znatno doprinose različitim individualnim koncentracijama fibrinogena u plazmi (18). Međutim, to ni mehanizmi genetskog utjecaja na razine fibrinogena ostaju još uvijek nedovoljno jasne.

Osim intrinzičnih (genetskih), postoje i različiti ekstrinzični čimbenici koji utječu na razinu fibrinogena u plazmi. Oni djeluju tako što ili smanjuju ili povećavaju razinu fibrinogena (19).

Koncentracije fibrinogena su uvijek više u žena, nego u muškaraca, bez obzira na trudnoću ili uzimanje oralnih kontraceptiva (20). Također, starenjem se povećavaju plazmatske koncentracije fibrinogena (21), a smatra se da do toga dolazi zbog smanjenog iskorištavanja fibrinogena, a ne njegove povećane sinteze (22).

Nadalje, koncentracija fibrinogena je u pozitivnoj korelaciji i s indeksom tjelesne mase (ITM), opsegom struka, opsegom kukova i njihovim omjerom (engl. *waist to hip ratio*) u oba spola (23). Zanimljivo je kako je razina fibrinogena puno viša u ljudi kojima je  $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$  od onih kojima je  $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$  (24). Dakle, mravljenje može dovesti do znatnog pada koncentracije fibrinogena u ljudi koji su pretili. Ljudi koji boluju od metaboličkog sindroma također imaju više razine plazmatskog fibrinogena, s tim da je fibrinogen viši u onih koji imaju veći broj bolesti unutar metaboličkog sindroma (25).

Tjelovježba, također može utjecati na razinu fibrinogena u plazmi. Postoje radovi koji govore o tome kako se u pacijenata koji boluju od neke vaskularne bolesti, fibrinogen uvijek povećava nakon neke akutne tjelovježbe. Primjer za to su pacijenti s perzistentnom atrijskom fibrilacijom koji 20 minuta nakon teške tjelovježbe imaju vrlo visoke koncentracije fibrinogena u plazmi (26). U jednoj drugoj studiji, pacijenti s kompenziranim zatajenjem srca,



20 minuta nakon teške akutne tjelesne aktivnosti imaju tako i visoke koncentracije fibrinogena u plazmi (27). Ovo je, naravno, povezano s visokim tromboembolijskim rizikom u ovakvih pacijenata ukoliko prakticiraju tešku tjelesnu aktivnost u kratkom vremenskom periodu. S druge strane, zdravi ili bolesni pojedinci koji vježbaju nekoliko tjedana, mjeseci ili duže imaju niže koncentracije fibrinogena. Jedna je studija pokazala kako 12-tjedni program vježbanja u osoba s blagom hipertenzijom ima povoljan učinak na smanjenje fibrinogena i poboljšanje sveukupnog koronarnog rizika (28). Iako se razina fibrinogena smanjuje vježbanjem, povratak na sjedilački način života opet uzrokuje povećanje njegove koncentracije (29).

Kad je riječ o lijekovima, najveći broj studija pokazao je kako su oralni kontraceptivi, posebice oni s visokom koncentracijom estrogena povezani s visokom koncentracijom fibrinogena (30). Koncentracija je povišena samo za vrijeme uzimanja oralnih kontraceptiva te se normalizira unutar 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja (31).

Pušenje je tako i jako povezano s povišenom koncentracijom fibrinogena u plazmi te se čak smatra kako svoje štetne kardiovaskularne učinke ostvaruje dijelom preko povišene koncentracije fibrinogena (32). Svaka cigareta povećava fibrinogen u plazmi za 0,35 g/L (21). Pasivno pušenje nije nerizično i može povećati rizik od koronarne bolesti tako i preko povišene koncentracije fibrinogena (33). Mehanizam preko kojega pušenje povećava razinu fibrinogena je inflamatorni. Pušenje uzrokuje upalnu reakciju ponajprije malih dišnih putova, kao i krvnih žila plućnog parenhima, što dovodi do povećanja CRP-a, reaktanta akutne faze upale (34). Ta razvijena upala uzrokuje oslobađanje sve većeg broja citokina, između ostalog i IL-6 koji ima glavnu ulogu u sintezi fibrinogena u jetri (35).

Umjerena konzumacija alkohola, s druge strane, smanjuje koncentraciju fibrinogena. Ovaj tzv. francuski paradoks se može dijelom objasniti mehanizmom kojim alkohol djeluje na imbeničke zgrušavanja. U oba spola koncentracije fibrinogena su puno više u onih koji alkohol ne konzumiraju ili ako ga konzumiraju više od 60 g dnevno. Konzumacija vina ili rakija može utjecati na koncentraciju fibrinogena, dok pivo, s druge strane, ne utječe na promjenu fibrinogena u plazmi. U žena, primjerice, konzumiranje 1g alkohola na dan smanjuje koncentraciju fibrinogena za 0,008 g/L, dok se u muškaraca koncentracija snizi za 0,004 g/L (21).



povezane s prekomjernom tjelesnom težinom, npr. ITM, opseg struka i kukova, kao i omjer opsega struka i kukova. Krvni tlak i sistolički i dijastolički je bio znatno niži, dok su krvni parametri poput glukoze, CRP-a, fibrinogena, lipida i ostalih proupalnih tvari bili tako vrlo puno niži nego u pacijenata koji su prestali konzumirati mediteransku hranu (41).

U velikoj njemačkoj studiji koja je za cilj svog istraživanja postavila hipotezu o tome kako dodatak mediteranske prehrane može uz sve ostale medicinske intervencije smanjiti upalne parametre i kardiovaskularni rizik u srčanih bolesnika (42). Međutim, u rezultatima nisu dobili potvrdu svoje hipoteze, tj. mediteranska prehrana ne utječe na inflamatorni i metabolički rizik u srednjoeuropskih pacijenata. Konzumiranje mediteranske hrane nije dovelo do smanjenja CRP-a, fibrinogena, inzulina, homocisteina, serumskog kolesterola i triglicerida (42). Takav ishod je mogao biti povezan s tim da mediteranska prehrana ne utječe na promjene koncentracija navedenih parametara ili s činjenicom da je liječenje koronarne arterijske bolesti u zadnje vrijeme napredovalo, tako da je utjecaj mediteranske prehrane ostao maskiran (42). Iz svega navedenog je jasno kako pravi utjecaj mediteranske prehrane na koncentracije upalnih parametara kao i na kardiovaskularni rizik nije u potpunosti jasan. Zbog toga je potrebno napraviti još istraživanja kako bi bili u potpunosti sigurni kako mediteranska prehrana uistinu djeluje.

### **1. 5. 2. Koncentracija fibrinogena i nezdravi način prehrane**

Brojne epidemiološke studije istraživale su općenito kako različite vrste prehrana utječu na koncentraciju fibrinogena u plazmi. Prije je spomenuto kako je mediteranska prehrana u određenim istraživanjima bila povezana sa smanjenjem koncentracije fibrinogena, dok s druge strane u određenim istraživanjima nije pronađena poveznica između konzumiranja mediteranske prehrane i fibrinogena.

Međutim, drugi oblici prehrane, npr. prehrana temeljena samo na mesu ili tzv. šzapadnjačka prehrana pozitivno je povezana s koncentracijom upalnih parametara, između ostalog i fibrinogenom. Dakle, konzumiranje velikih količina mesa, kao i *fast fooda*, povećava koncentraciju fibrinogena i ostalih proupalnih parametara. S druge strane, prehrana koja je temeljena na voću i povrću u obrnutom je odnosu prema koncentraciji fibrinogena, dakle –to je viševodi i povratak uključen u prehranu, koncentracija fibrinogena bit će niža (43).

Iz svega navedenog, može se zaključiti kako je o povezanosti koncentracije fibrinogena i konzumiranja mediteranske prehrane istraffeno dosta, me utim postoje kontradiktorni rezultati, tako da je potrebno prikupljati jo– podataka kako bi se pouzdano moglo re i postoji li pozitivna ili negativna veza izme u mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj istraživanja bio je ispitati postoji li povezanost između konzumiranja mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena u plazmi u ispitanika s otoka Kor ule. Dodatno, sporedni cilj je bio prikazati obrazac prehrane, s posebnim naglaskom na pojedine sastavnice mediteranske prehrane, kao i u skladnost mediteranske prehrane u promatranom uzorku stanovnika otoka Kor ule.

## **2.2. Hipoteza**

### **1. Glavna hipoteza istraživanja:**

Ispitanici koji se više pridržavaju mediteranskog načina prehrane imaju manju koncentraciju fibrinogena u plazmi.

Dodatne hipoteze:

1. Osobe koje imaju višu koncentraciju plazmatskog fibrinogena, imaju veći ITM, opseg struka i kukova i krvni tlak, kao i lošije biokemijske pokazatelja (koncentracija lipida, glukoze, urinske kiseline i kreatinina)

2. Osobe koje su tjelesno aktivne, imaju nižu koncentraciju fibrinogena u plazmi.

3. Najmanje 50% ispitanika s otoka Kor ule hrane se u skladu sa smjernicama mediteranskog obrasca prehrane.

### **3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Prema epidemiološkom ustroju, ovo istraživanje je presječno istraživanje. U istom trenutku prikupljeni su podaci o načinu prehrane i drugim ponašajnim imbenicima i izmjerena je koncentracija fibrinogena u plazmi. Istraživanje je provedeno u okviru projekta šPleitropija, genske mreže i putevi u izoliranim ljudskim populacijama: 10.001 Dalmatinac (HRZZ 8875).

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su stanovnici otoka Korčule. Tijekom vremenskog razdoblja od travnja do prosinca 2012. godine uključeni su ispitanici iz naselja Smokvica, Bare i grada Korčule (N=1.000), dok su tijekom rujna 2013. do travnja 2014. godine u istraživanje uključeni ispitanici iz Blata na Korčuli i Vele Luke (N=981). Ispitanici su pozvani na uključivanje u istraživanje od strane svojih odabranih liječnika obiteljske medicine te putem medija (plakati na javnim mjestima, putem radija i lokalnih novina). Neposredno prije uključivanja u istraživanje sve su osobe dobile detaljne informacije o ciljevima, postupcima i mogućim posljedicama sudjelovanja, a mogli su i postavljati dodatna pitanja. Svaki ispitanik je svoje dobrovoljno sudjelovanje potvrdio potpisivanjem informiranog pristanka. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Od ukupno 1981 ispitanika uključenih u istraživanje 10.001 Dalmatinac na otoku Korčuli, za njih 334 (16,8%) je nedostajao ili podatak o točnoj flivotnoj dobi (N=10) ili neki od odgovora na prehrambeni upitnik, zbog čega se nije mogao izračunati indeks mediteranske prehrane (N=57) ili nisu imali izmjerenu koncentraciju fibrinogena (N=267). Ovih 334 ispitanika nije uključeno u analizu podataka.

### **3.3. Postupci**

Nakon uključivanja u istraživanje ispitanici su prvo dali uzorak krvi na tačete. Svi su ispitanici upoznati s potrebom uzimanja lakog obroka većer prije testiranja i potrebom da budu na tačete za uzimanje uzorka krvi. Nakon što im je izvađena krv, ispitanici su dobili sendvič i piće, kako bi mogli nastaviti ostatak predviđenih testiranja i ispunjavanje



predviđeni upitnika. Izvađena krv je odmah procesuirana u terenskom laboratoriju i uzorci su pohranjeni u zamrzivač na -80 stupnjeva C, kako bi se osigurala njihova stabilnost za buduće biokemijske analize.

### **3.4. Upitnik o prehrani i drugim navikama**

Ispitanici su ispunili upitnik koji se sastojao od nekoliko većih poglavlja: demografski podaci (dob, spol, socio-ekonomski status), povijest bolesti, prehrambene navike, pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost, upitnik o spavanju, opći i upitnik o zdravlju (General Health Questionnaire). Povijest bolesti uključivala je i pitanja o prisutnosti kroničnih nezaraznih bolesti koje su dijagnosticirane od strane liječnika prije provođenja istraživanja, a bilježila se dijagnoza hipertenzije, koronarne bolesti srca, moždanog udara, bipolarnog poremećaja, karcinoma, dijabetesa i gihta.

U upitniku je bilo nekoliko pitanja vezano uz naviku pušenja duhana. Za potrebe ovog istraživanja, osoba koja je odgovorila da trenutno puši ili je prestala pušiti prije manje od jedne godine, smatrala se pušačem, dok su ispitanici koji su odgovorili da nisu nikad pušili ili su prestali pušiti prije više od jedne godine, smatrane su nepušačima. Tjelesna aktivnost procijenjena je na način da su ispitanici mogli odgovoriti kakva je njihova tjelesna aktivnost tijekom radnog dijela dana i odvojeno za ostatak dana, s mogućim odgovorima: laka, umjerena ili teška. Ukoliko je ispitanik odgovorio kako ima tešku tjelesnu aktivnost bilo za vrijeme radnog dijela dana ili tijekom slobodnog dijela dana, u analizi podataka je smatrano za tog ispitanika da je intenzivno tjelesno aktivan (teška tjelesna aktivnost). Jednako tako je uključeno za umjerenu tjelesnu aktivnost, dok je ispitanik svrstan u skupinu s lakom tjelesnom aktivnošću ukoliko je u upitniku odgovorio kako ima laku tjelesnu aktivnost i tijekom radnog dijela dana i tijekom slobodnog dijela dana.

Kao mjera procjene socioekonomskog statusa koristila se razina obrazovanja, izražena kao godine školovanja (završene škole).

Upitnik o prehrani posebno je prilagođen upotrebi u ovom istraživanju. Sadržavao je 54 pitanja o uobičajenoj dnevnoj konzumaciji pojedinih namirnica i pića, kao i 6 dodatnih pitanja o konzumaciji alkoholnih pića. Ispitanici su za svako pitanje mogli odgovoriti da

navedenu namirnicu konzumiraju svaki dan, 2-3 puta tjedno, 1 tjedno, 1 mjesec, rijetko ili nikada. Skupine namirnica uključivale su konzumaciju maslinovog ulja, mliječnih proizvoda, povrća i voća, flitarica, mesa i mesnih prerade, ribe, jaja, krumpira, orašastih plodova, slastica te alkoholnih i bezalkoholnih pića. Dodatno, za alkoholna pića ispitanici su mogli odgovoriti koliko litara navedenog pića uobičajeno konzumiraju u tjedan dana, i to za crno vino, bijelo vino, bevandu, pivo i nešto ka pića. Upitnik o prehrambenim navikama nalazi se u Prilogu 1.

Na temelju podataka prikupljenih na ovaj način, izrađen je indeks mediteranske prehrane korištenjem validiranog pristupa opisanog u literaturi (Mediterranean Diet Serving Score, MDSS) (44). Ovaj indeks temelji se na trenutnim smjernicama za sastav prehrane piramide mediteranske prehrane (45). U Tablici 1. prikazan je način na koji konzumacija namirnica doprinosi konačnom zbroju i indeksu mediteranske prehrane. Maksimalna vrijednost indeksa iznosi 24, pri čemu svakodnevna konzumacija određenih namirnica koje čine osnovicu mediteranske prehrane, poput maslinova ulja, povrća, voća i flitarica doprinosi s 3 boda. Za 2 boda ispitanik mora konzumirati orašaste plodove 1 do 2 puta dnevno, kao i 2 porcije mliječnih proizvoda dnevno (Tablica 1). Uz to, važno je naglasiti kako se neke namirnice trebaju konzumirati umjereno i povremeno, tako da konzumacija bijelog mesa može biti 2 puta tjedno, konzumacija crvenog mesa mora biti u manje od 2 porcije na tjedan, slično kao i za slastice (Tablica 1). Iako MDSS indeks podrazumijeva konzumaciju i piva i vina u količinu 1-2 čaše na dan, u ovom istraživanju uzeta je u obzir samo konzumacija vina i/ili bevande. Prema autorima koji su predložili MDSS indeks, ukoliko osoba dobije  $\times 13,5$  bodova, može se smatrati da dobro slijedi smjernice za mediteransku prehranu (44).

<b>Tablica 1. Indeks mediteranske prehrane (MDSS) (44)</b>			
	<b>Preporučena konzumacija</b>	<b>Bodovi</b>	<b>Primjer namirnica</b>
Voće	1-2 porcije/glavno jelo **	3	
Povrće	>2 porcije/glavno jelo**	3	
Fiatarice	1-2 porcije/glavno jelo**	3	kruh, pahuljice, rīfla, tjestenina
Krumpiri	Ö3 porcije/ tjedan	1	
Maslinovo ulje	1 porcija/glavno jelo**	3	maslinovo ulje u salatama ili na kruhu
Ora-asti plodovi	1-2 porcije/dan	2	
Mliječni proizvodi	2 porcije/dan	2	mlijeko, jogurt, sir, sladoled
Mahunarke	×2 porcije/tjedan	1	
Jaja	2-4 porcije/tjedan	1	
Riba	×2 porcije/tjedan	1	
Bijelo meso	2 porcije/tjedan	1	meso peradi
Crveno meso	<2 porcije/tjedan	1	svinjetina, govedina, janjetina
Slatki-i	Ö2 porcije/tjedan	1	-e er, bomboni, kola i, zasla eni vo ni sokovi, gazirana pi a
Fermentirana pi a	1-2 a-e/dan	1	vino i pivo
<b>UKUPNI BODOVI</b>		<b>24</b>	

\*U skladu s novom piramidom mediteranske prehrane

\*\* Glavni obroci: doručak, ručak i večera

### **3.4.1. Mjerenje koncentracije fibrinogena**

Biokemijsko mjerenje koncentracije fibrinogena provedeno je korištenjem Claussove metode u laboratoriju akreditiranom za rad prema vrhunskoj svjetskoj normi vezanoj uz rad laboratorija; HRN EN ISO 15189 (Poliklinika Breyer za medicinsku biokemiju i mikrobiologiju, Zagreb; <http://www.lab-breyer.com/o-nama/akreditacija>). Osim koncentracije fibrinogena, izmjerene su i koncentracije kreatinina (mmol/L), urene kiseline (mmol/L), glukoze (mmol/L), ukupnog kolesterola (mmol/L), LDL kolesterola (mmol/L), HDL kolesterola (mmol/L) i triglicerida (mmol/L), koriste i standardne biokemijske metode u istom laboratoriju.

Uzorci su poslani u laboratorij u smrznutom stanju i analizirani su u roku od 12 sati od trenutka slanja.

### **3.4.2. Antropometrijska mjerenja**

Antropometrijska mjerenja uključivala su mjerenje tjelesne visine bez cipela i tjelesne mase, pri čemu su ispitanici bili lagano obučeni. Korištenjem podataka o visini i tjelesnoj masi izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) i izražen kao  $\text{kg/m}^2$ .

Izmjeren je i opseg struka i opseg kukova. Sva mjerenja su proveli osposobljeni liječnici i/ili medicinske sestre, korištenjem standardnog protokola za prikupljanje antropometrijskih pokazatelja.

Dodatno, ispitanicima je izmjeren i krvni tlak u mirovanju u sjedećem položaju.

### **3.4.3. Statistička analiza podataka**

U opisnoj analizi podataka kategorijski su podaci prikazani kao apsolutni brojevi i postoci, dok su numerički podaci prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) jer se korištenjem Kolmogorov-Smirnovljeva testa utvrdilo da većina numeričkih podataka odstupa od normalne raspodjele.

U bivarijatnoj analizi podataka korišten je hi-kvadrat test za kategorijske podatke, a za numeričke podatke za potrebe usporedbe 3 skupine ispitanika korišten je Kruskal-Wallis-ov

test. Spearman-ov test rang korelacije korišten je za analizu korelacije između numeričkih varijabli koje su odstupale od normalne raspodjele.

Konačno, u multivarijatnoj analizi korištena je logistička regresija, pri čemu su u analizu uključeni samo ispitanici s normalnim vrijednostima koncentracije fibrinogena i ispitanici s koncentracijom fibrinogena  $>4$  g/L. U model logističke regresije uključena je varijabla spol, dob, ITM, opseg trbuha, opseg kukova, sistolički tlak, dijastolički tlak, pušenje, socioekonomski status izražen kao broj godina školovanja, tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola (pivo, crno vino, bijelo vino, bevanda, nešto i druge, indeks mediteranske prehrane).

Za analizu podataka korišten je SPSS statistički program (IBM SPSS Statistics, v19.0). Razina statističke značajnosti postavljena je na  $<0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

U analizu je uključeno 1647 ispitanika s otoka Korčule, prosječna dob 54,1 godina (medijan; IQR 24,9). U uzorku je bilo 1055 žena (64%) i 592 muškarca (36%). 292 (17,7%) ispitanika bilo je u dobi između 18-34,9 godina, 949 ispitanika (57,6%) u dobi od 35-64,9 godina i 406 ispitanika (24,7%) u flivotnoj dobi od >65 godina. Tablica 2. prikazuje raspodjelu ispitanika prema dobi i spolu.

**Tablica 2. Raspodjela ispitanika s obzirom na dob i spol**

<b>Dob (godine)</b>	<b>Muškarci N=592 (36%)</b>	<b>Žene N=1055 (64%)</b>	<b>Ukupno N=1647 (100%)</b>
18-34,9	99 (16,7)	193 (18,3)	292 (17,7)
35-64,9	324 (54,7)	625 (59,2)	949 (57,6)
>65	169 (28,5)	237 (22,5)	406 (24,6)

Ostale osobine ispitanika s obzirom na dob prikazane su u Tablici 3 i 4.. Kao što je vidljivo, većina parametara koje smo promatrali pokazuje povezanost s dobi ispitanika i većina rezultata statistički je značajna ( $P<0,05$ ). Primjerice, ITM ( $\text{kg/m}^2$ ), kao i opseg struka i kukova izraženi u centimetrima rastu kako raste dob ispitanika te je za sva tri obilježja rezultat bio statistički značajan ( $P<0,001$ ). Nadalje, kao što je i za očekivati, najmanji broj godina školovanja nalazimo u najstarijoj dobnoj skupini (>65 godina) te je i taj podatak u našem istraživanju bio statistički značajan ( $P<0,001$ ). Najveći broj ispitanika, njih 915 od ukupno 1647 (55,6%), bavio se lakom tjelesnom aktivnošću ( $P<0,001$ ). Pušača je bilo najviše u najmlađoj dobnoj skupini (18-35 godina), njih čak 47,4%, a slijedila je dobna skupina 35-64,9 godina, s udjelom od 33,6% pušača, dok je u najstarijoj dobnoj skupini bilo 8,4% ispitanika koji su pušili, što je također statistički značajna razlika u raspodjeli pušača s obzirom na dob ( $P<0,001$ ). Sistolički i dijastolički tlak (mmHg) također pokazuju veće vrijednosti u starijoj flivotnoj dobi (>65 godina), s medijanom sistoličkog tlaka od 140 mmHg, dok je medijan dijastoličkog tlaka iznosio 80 mmHg. Od biokemijskih parametara, rezultati koji su u pozitivnoj povezanosti s dobi ispitanika su kreatinin, urena kiselina, glukoza te od lipidnog profila samo trigliceridi ( $P<0,001$ ). Ukupni i LDL kolesterol prosječno su za 0,1 mmol/L niži u ispitanika iznad 65 godina nego u ispitanika srednje flivotne dobi, a i HDL kolesterol je u prosjeku za 0,1 veći u toj dobnoj skupini nego u najmlađoj flivotnoj dobi, što je također bilo

statisti ki zna ajno ( $P<0,001$ ). Statisti ki zna ajna razlika postojala je i za indeks mediteranske prehrane ( $P<0,001$ ), ija je prosje na vrijednost bila najvi-a u najstarijoj dobnoj skupini (medijan 11,0; IKR 5,0), dok je najnifli indeks zabiljefen u najmla oj dobnoj skupini (medijan 9,0; IKR 4,0) (Tablica 4).

**Tablica 3.** Osobine ispitanika s obzirom na dob

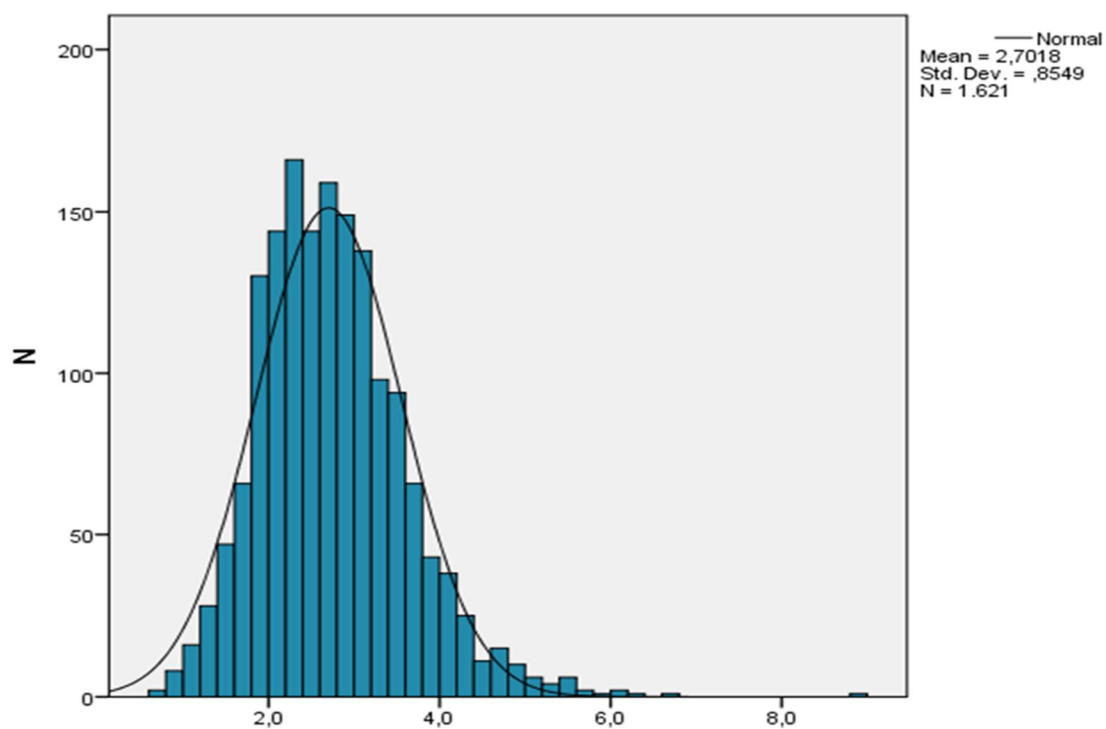
	18-34,9 godina N=292 (17,7%)	35-64,9 godina N=949 (57,6%)	×65 godina N=406 (24,7%)	P
ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); medijan (IKR)	23,2 (5,4)	27,0 (5,5)	28,0 (5,0)	<0,001
Opseg struka (cm); medijan (IKR)	84,0 (165,0)	93,0 (150,0)	99,0 (120,0)	<0,001
Opseg kukova (cm); medijan (IKR)	99,0 (100,0)	102,5 (100,0)	102,0 (95,0)	<0,001
Godine -kolovanja; medijan (IKR)	12,0 (3,0)	12,0 (1,0)	9,0 (6,0)	<0,001
Tjelesna aktivnost; N (%)				<0,001
Te-ka	43 (14,9)	129 (13,8)	62 (15,7)	
Umjerena	110 (38,1)	229 (24,5)	128 (32,5)	
Laka	136 (47,1)	575 (61,6)	204 (51,8)	
Pu-a i; N (%)	138 (47,4)	319 (33,6)	34 (8,4)	<0,001



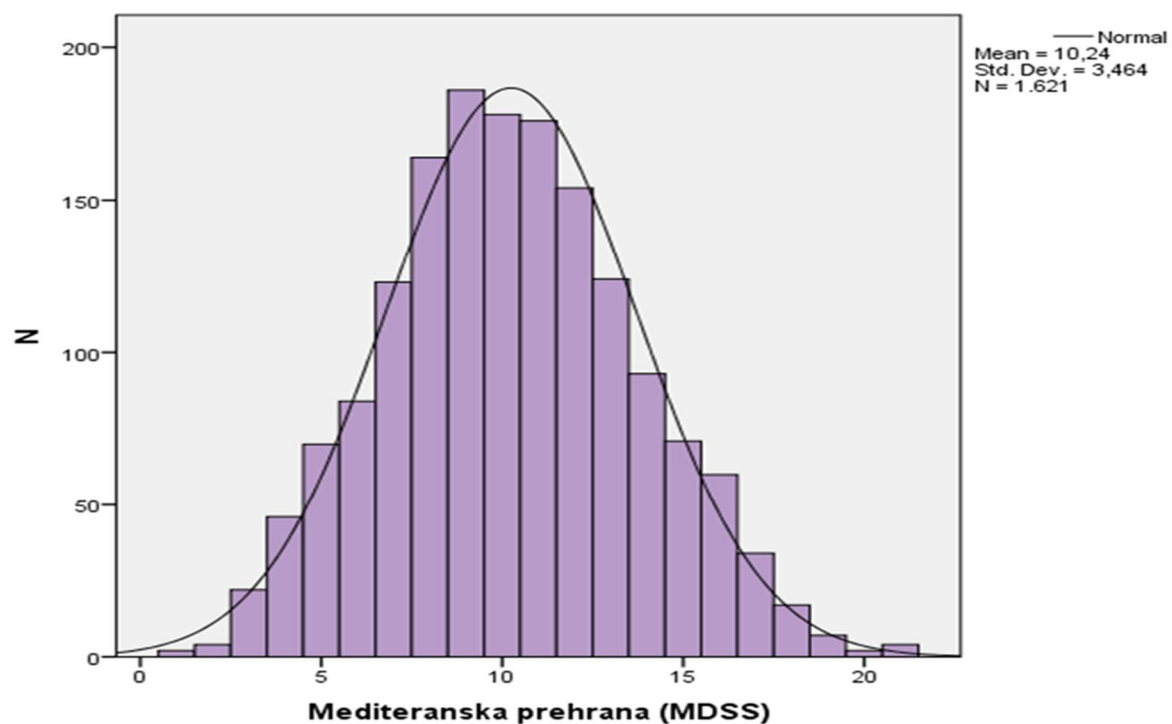
**Tablica 4.** Ostale osobine ispitanika s obzirom na dob

Sistoli ki tlak (mmHg); medijan (IKR)	115 (10)	130 (20)	140 (20)	<0,001
Dijastoli ki tlak (mmHg); medijan (IKR)	75 (10)	80 (10)	80 (10)	<0,001
Kreatinin (mmol/L); medijan (IKR)	80,0 (18,0)	80,0 (16,0)	86,0 (24,0)	<0,001
Uri na kiseline (mmol/L); medijan (IKR)	255,0 (109,0)	278,5 (108,0)	318,0 (100,0)	<0,001
Glukoza (mmol/L); medijan (IKR)	4,9 (0,6)	5,3 (0,9)	5,7 (1,4)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	4,8 (1,2)	5,9 (1,6)	5,8 (1,5)	<0,001
LDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	2,9 (1,1)	3,8 (1,4)	3,7 (1,3)	<0,001
HDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	1,4 (0,4)	1,5 (0,5)	1,5 (0,4)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L); medijan (IKR)	0,9 (0,6)	1,2 (0,8)	1,3 (0,8)	<0,001
Indeks mediteranske prehrane; medijan (IKR)	9,0 (4,0)	10,0 (4,0)	11,0 (5,0)	<0,001

Prosje na koncentracija fibrinogena u ukupnom uzorku iznosila je 2,6 g/L (medijan; IKR 1,1) (Slika 2.). Medijan indeksa mediteranske prehrane za ukupan uzorak iznosio je 10, a interkvartilni raspon bio je 5 (Slika 3.).



**Slika 2.** Razdioba plazmatske koncentracije fibrinogena (g/L) u ukupnom uzorku



**Slika 3.** Razdioba indeksa mediteranske prehrane (MDSS) u ukupnom uzorku

Kad je rije o raspodjeli plazmatske koncentracije fibrinogena i dobi, najveći broj ispitanika, njih 1445, imao je koncentraciju fibrinogena 1,5-4 g/L. U toj skupini ispitanika prosječna dob iznosila je 54 godine, dok je prosječna dob ispitanika koji su imali povišenu koncentraciju fibrinogena ( $>4,0$  g/L) bila 61,5 godina te je taj rezultat statistički značajan ( $P<0,001$ ). Podatci o raspodjeli prosječne dobi i plazmatske koncentracije fibrinogena prikazane su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Raspodjela prosječne dobi s obzirom na koncentraciju fibrinogena

Koncentracija fibrinogena g/L	Fibrinogen $<1,5$ g/l N=102	Fibrinogen 1,5- 4,0 g/l N=1445	Fibrinogen $>4,0$ g/l N=100	P
Dob (godine)	51,1	54,0	61,5	$<0,001$

Tablica 6. prikazuje raspodjelu plazmatske koncentracije fibrinogena prema spolu ispitanika. U skupini ispitanika s povišenim vrijednostima fibrinogena ( $>4,0$  g/l) žene su bile zastupljene 6,9%, u odnosu na muškarce (4,5%), dok su muškarci u većem postotku imali sniženu koncentraciju fibrinogena (8,6% muškaraca u odnosu prema 4,8% žena). Ove razlike također su bile statistički značajne ( $P=0,002$ ).

**Tablica 6.** Plazmatska koncentracija fibrinogena s obzirom na spol ispitanika

	žene N=1055	Muškarci N=592	P
Fibrinogen $<1,5$ g/l; N (%)	51 (4,8)	51 (8,6)	0,002
Fibrinogen 1,5-4,0 g/l; N (%)	931 (88,2)	515 (86,9)	
Fibrinogen $>4,0$ g/l; N (%)	73 (6,9)	27 (4,5)	

Indeks tjelesne mase ( $\text{kg/m}^2$ ), kao i opseg struka i kukova (cm), bili su najveći u ispitanika kojima je koncentracija fibrinogena bila iznad 4,0 g/L, odnosno najniži ITM ( $\text{kg/m}^2$ ), opseg struka i kukova (cm) bili su u ispitanika kojima je fibrinogen bio <1,5 g/L (Tablica 6). Sve P vrijednosti za navedene parametre statistički su bile značajne. Navedeni podaci prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7.** ITM ( $\text{kg/m}^2$ ), opseg struka i kukova (cm) prema razini fibrinogena u plazmi

Koncentracija fibrinogena g/L	Fibrinogen <1,5 g/L	Fibrinogen 1,5-4,0 g/L	Fibrinogen >4,0 g/L	P
ITM ( $\text{kg/m}^2$ ); medijan (IKR)	24,8 (6,6)	26,6 (5,7)	27,9 (6,2)	0,003
Opseg struka (cm); medijan (IKR)	91,5 (17,0)	93,0 (15,8)	97,2 (15,3)	0,004
Opseg kukova (cm)	100,0 (12,0)	102,0 (10,0)	103,7 (11,8)	0,025

Kad je riječ o raspodjeli prosječne tjelesne aktivnosti prema plazmatskoj koncentraciji fibrinogena, rezultat koji smo dobili nije bio statistički značajan ( $P=0,648$ ). Nadalje, broj pušaka (N), bio je najveći u skupini ispitanika kojima je izmjerena plazmatska koncentracija fibrinogena iznosila 1,5-4,0 g/L (434). No, podatak o raspodjeli pušaka prema koncentraciji fibrinogena u plazmi nije bio statistički značajan ( $P=0,683$ ). Podatci o tim parametrima prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8.** Raspodjela prosje ne tjelesne aktivnosti i pu-enja prema razini fibrinogena u plazmi

Koncentracija fibrinogena (g/l)	Fibrinogen <1,5 g/l N=102	Fibrinogen 1,5-4,0 g/l N=1445	Fibrinogen >4,0 g/l N=100	P
Tjelesna aktivnost; N (%)				0,648
Te-ka	16 (16,2)	204 (14,4)	14 (14,3)	
Umjerena	34 (34,3)	403 (28,4)	30 (30,6)	
Laka	49 (49,5)	813 (57,3)	54 (55,1)	
Pu-a i; N (%)	31 (30,4)	434 (30,1)	26 (26,0)	0,683

Sistoli ki je tlak bio je statisti ki zna ajno povezan s koncentracijom fibrinogena (Tablica 9.,  $P=0,001$ ). U skupinama koje imaju normalne vrijednosti fibrinogena u plazmi (1,5-4,0 g/L), prosje na vrijednost sistoli kog tlaka iznosila je 130 mmHg, dok je u skupini ispitanika s fibrinogenom iznad 4,0 g/L prosje na vrijednost bila za 5 mmHg vi-a. Prosje na vrijednost dijastoli kog tlaka, s druge strane, u sve 3 skupine plazmatskih koncentracija fibrinogena iznosila je 80 mmHg, ali je razdioba izme u skupina bila razli ita, -to je uvjetovalo statisti ki zna ajnu razliku ( $P=0,009$ ).

**Tablica 9.** Prosje ne vrijednosti sistoli kog i dijastoli kog tlaka (mmHg) prema koncentraciji fibrinogena u plazmi

Koncentracija fibrinogena g/L	Fibrinogen <1,5 g/l N=102(6,2%)	Fibrinogen 1,5-4,0 g/l N=1445 (87,7%)	Fibrinogen >4,0 g/l N=100 (6,1%)	P
Sistoli ki tlak (mmHg); medijan (IKR)	130 (20)	130 (20)	135 (20)	0,001
Dijastoli ki tlak (mmHg); medijan (IKR)	80 (10)	80 (10)	80 (10)	0,009

U Tablici 10. prikazane su prosje ne vrijednosti ostalih biokemijskih parametara prema koncentraciji fibrinogena u plazmi. Vidljivo je kako se koncentracija kreatinina (mmol/L) smanjuje kako se pove a koncentracija fibrinogena u plazmi, no taj podatak nije bio statisti ki zna ajan ( $P=0,098$ ). Uri na kiselina bila je u prosjeku najvi –a u skupini ispitanika s koncentracijom fibrinogena ispod 1,5 g/L, dok je najni fla bila u ispitanika u referentnom rasponu fibrinogena ( $P=0,385$ ). Podatak o koncentraciji glukoze statisti ki je zna ajan ( $P=0,001$ ), a prikazuje kako je najvi –a prosje na koncentracija glukoze zabilje flena u ispitanika s najvi –om koncentracijom fibrinogena (>4,0 g/L). Ukupni kolesterol (mmol/L) raste kako raste koncentracija fibrinogena, ali bez statisti ke zna ajnosti ( $P=0,109$ ). LDL kolesterol, tako er, raste kako raste koncentracija fibrinogena i taj je podatak statisti ki zna ajan ( $P=0,024$ ). Koncentracija HDLa u prosjeku je za 0,1 mmol/L ve a u ispitanika koji imaju normalnu koncentraciju fibrinogena u plazmi naspram onih koji su ispod ili iznad referentnog intervala ( $P=0,134$ ). Koncentracija triglicerida, s druge je strane, prosje no za 0,1 mmol/L ve a u ispitanika s koncentracijom fibrinogena >4,0 g/L ( $P=0,278$ ). Indeks mediteranske prehrane u sve 3 skupine iznosio je 10,0 ( $P=0,836$ ) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Prosje na vrijednost biokemijskih parametara prema koncentraciji fibrinogena u plazmi

	Fibrinogen <1,5 g/L	Fibrinogen 1,5- 4,0 g/l	Fibrinogen >4,0 g/l	P
Kreatinin (mmol/L); medijan (IKR)	83,0 (24,0)	81,0 (18,0)	75,0 (21,0)	0,098
Uri na kiselina (mmol/L); medijan (IKR)	292,0 (125,0)	283,0 (106,0)	285,0 (109,0)	0,385
Glukoza (mmol/L); medijan (IKR)	5,3 (1,3)	5,3 (0,9)	5,6 (1,5)	0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	5,6 (1,7)	5,7 (1,6)	5,9 (1,6)	0,109
LDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	3,4 (1,3)	3,6 (1,4)	3,7 (1,3)	0,024
HDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	1,4 (0,4)	1,5 (0,5)	1,4 (0,5)	0,134
Trigliceridi (mmol/L); medijan (IKR)	1,2 (1,0)	1,2 (0,8)	1,3 (0,6)	0,278
Mediterranska prehrana; medijan (IKR)	10,0 (4,0)	10,0 (5,0)	10,0 (5,0)	0,836

Tablica 11., nadalje, prikazuje prisutnost ranije dijagnosticiranih kroničnih bolesti u ispitanika s obzirom na koncentraciju fibrinogena u plazmi. Najveći broj njih nije imao niti jednu kroničnu bolest, te su bili u najvećem postotku u skupini ispitanika s normalnom plazmatskom koncentracijom fibrinogena (1,5-4,0 g/L). Od ispitanika koji su ipak imali određenu kroničnu bolest, najveći broj njih je imao jednu do dvije kronične bolesti, te je, i u toj skupini najviše zastupljena referentna fibrinogenska skupina (1,5-4,0 g/L). Najzastupljenija kronična bolest bila je hipertenzija, te onda redom – e rna bolest tipa 2, giht, koronarna bolest, preboljeli karcinom i preboljeli moždani udar. U svim tim skupinama ispitanika, najveći broj njih imao je normalnu plazmatsku koncentraciju fibrinogena (1,5-4,0 g/L) (Tablica 11).

**Tablica 11.** Prisutnost ranije dijagnosticiranih kroničnih bolesti u ispitanika s obzirom na koncentraciju fibrinogena u plazmi

	Fibrinogen <1,5 g/L N=98	Fibrinogen 1,5-4,0 g/l N=1390	Fibrinogen >4,0 g/l N=99	P
Bez kroničnih bolesti; N (%)	62 (63,3)	847 (60,9)	32 (32,3)	<0,001
Prisutne 1 ili 2 kronične bolesti; N (%)	33 (33,7)	485 (34,9)	58 (58,6)	
Prisutno 3 do 5 kroničnih bolesti; N (%)	3 (3,1)	58 (4,2)	9 (9,1)	
Prisutna hipertenzija; N (%)	22 (22,4)	438 (31,1)	52 (52,0)	<0,001
Prisutna koronarna bolest srca; N (%)	3 (3,1)	83 (5,9)	14 (14,0)	0,002
Preboljeli moždani udar; N (%)	3 (3,1)	22 (1,6)	3 (3,0)	0,335
Preboljeli karcinom; N (%)	5 (5,1)	52 (3,7)	9 (9,1)	0,030
Prisutan dijabetes tip 2; N (%)	8 (8,2)	88 (6,3)	14 (14,1)	0,010
Prisutan giht; N (%)	6 (6,1)	91 (6,5)	11 (11,1)	0,207



U Tablici 12. prikazani su podatci koji govore o uestalosti dobrog pridržavanja obrasca mediteranske prehrane s obzirom na koncentraciju fibrinogena u plazmi. Statistički značajne rezultate dobili smo samo za konzumiranje jaja ( $P=0,027$ ) i slatkiša ( $P=0,009$ ). Indeks mediteranske prehrane  $\times 14$  bodova, koji bi ukazivao na dobro pridržavanje obrasca mediteranske prehrane, bio je prisutan u vrlo malo ispitanika, odnosno u 292 ispitanika od ukupno 1647 koji su sudjelovali u istraživanju (17,7%). Kada je riječ o konzumiranju pojedinih namirnica, rezultati nisu toliko dobri. Primjerice, povrće koje je u bazi piramide mediteranske prehrane, zastupljeno je u vrlo malo ispitanika, njih 439 (26,6%). Krumpir, flitarice, maslinovo ulje i riba su dobro zastupljeni u prehrani, dok je s druge strane konzumacija orašastih plodova vrlo niska. Orašaste plodove konzumira svega 76 ispitanika (4,6%) od ukupno 1647 uključenih u naše istraživanje. Mlijeko i mliječne proizvode konzumira samo 18,5% ispitanika, dok suprotno od ekvivalenta, vino konzumira samo 15,7% ispitanika.

**Tablica 12.** Uestalost dobrog pridržavanja mediteranskog načina prehrane ispitanika s obzirom na koncentraciju fibrinogena

	Fibrinogen <1,5 g/L N=102	Fibrinogen 1,5-4,0 g/l N=1445	Fibrinogen >4,0 g/l N=100	P
Voće; N (%)	51 (50,0)	719 (49,8)	48 (48,0)	0,942
Povrće; N (%)	24 (23,5)	392 (27,1)	23 (23,0)	0,507
fitarice; N (%)	91 (89,2)	1250 (86,5)	87 (87,0)	0,735
Krumpir; N (%)	65 (63,7)	943 (65,3)	65 (65,0)	0,951
Maslinovo ulje; N (%)	68 (66,7)	957 (66,2)	71 (71,0)	0,620
Orašasti plodovi; N (%)	6 (5,9)	66 (4,6)	4 (4,0)	0,792
Mlijeko i mliječne prepravine; N (%)	13 (12,7)	271 (18,8)	21 (21,0)	0,257
Leguminoze; N (%)	21 (20,6)	315 (21,8)	16 (16,0)	0,385
Jaja; N (%)	29 (28,4)	365 (25,3)	19 (19,0)	0,027
Riba; N (%)	61 (59,8)	881 (61,0)	64 (64,0)	0,804
Bijelo meso; N (%)	46 (45,1)	583 (40,3)	39 (39,0)	0,607
Crveno meso; N (%)	26 (25,5)	406 (28,1)	32 (32,0)	0,580
Slastice; N (%)	33 (32,4)	451 (31,2)	46 (46,0)	0,009
Vino; N (%)	14 (13,7)	228 (15,8)	17 (17,0)	0,805
Indeks mediteranske prehrane ×14 bodova; N (%)	17 (16,7)	257 (17,8)	18 (18,0)	0,957

U Tablici 13. prikazani su rezultati korelacije između koncentracije fibrinogena i antropometrijskih osobina ispitanika, pri čemu je koncentracija fibrinogena bila u pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji sa svim pokazateljima, a najizraženija je bila korelacija s ITM-om ( $r=0,137$ ;  $P<0,001$ ).

**Tablica 13.** Korelacija između koncentracije fibrinogena i antropometrijskih osobina

	Fibrinogen (g/L)	ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Opseg struka (cm)	Opseg kukova (cm)
Fibrinogen (g/L)	$r=1,000$	$r=0,137$ $P<0,001$	$r=0,116$ $P<0,001$	$r=0,124$ $P<0,001$
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	$r=0,137$ $P<0,001$	$r=1,000$	$r=0,842$ $P<0,001$	$r=0,737$ $P<0,001$
Opseg struka (cm)	$r=0,116$ $P<0,001$	$r=0,842$ $P<0,001$	$r=1,000$	$r=0,687$ $P<0,001$
Opseg kukova (cm)	$r=0,124$ $P<0,001$	$r=0,023$ $P=0,355$	$r=0,687$ $P<0,001$	$r=1,000$

U analizi je korišten Spearman-ov test rang korelacije

**Tablica 14.** Korelacija između koncentracije fibrinogena i biokemijskih parametara te indeksa mediteranske prehrane

	Fibrinogen	Kreatinin	Uri na kiselina	Glukoza	Ukupni kolesterol	LDL	HDL	Trigliceridi	Indeks med.prehrane
Fibrinogen (g/L)	r=1,000 P<0,001	r=-0,128 P<0,001	r=-0,028 P=0,250	r=0,087 P<0,001	r=0,090 P<0,001	r=0,098 P<0,001	r=0,016 P=0,519	r=0,059 P=0,016	r=0,042 P=0,092
Kreatinin (mmol/L)	r=-0,128 P<0,001	r=1,000	r=0,554 P<0,001	r=0,221 P<0,001	r=0,052 P=0,039	r=0,034 P=0,182	r=-0,176 P<0,001	r=0,233 P<0,001	r=-0,063 P=0,013
Uri na kiselina (mmol/L)	r=-0,028 P=0,250	r=0,554 P<0,001	r=1,000	r=0,333 P<0,001	r=0,151 P<0,001	r=0,115 P<0,001	r=-0,273 P<0,001	r=0,429 P<0,001	r=-0,045 P=0,069
Glukoza (mmol/L)	r=0,087 P<0,001	r=0,221 P<0,001	r=0,333 P<0,001	r=1,000	r=0,154 P<0,001	r=0,124 P<0,001	r=-0,133 P<0,001	r=0,341 P<0,001	r=0,065 P=0,009
Ukupni kolesterol (mmol/L)	r=0,090 P<0,001	r=0,052 P=0,039	r=0,151 P<0,001	r=0,154 P<0,001	r=1,000	r=0,945 P<0,001	r=0,305 P<0,001	r=0,350 P<0,001	r=0,093 P<0,001
LDL kolesterol (mmol/L)	r=0,098 P<0,001	r=0,034 P=0,358	r=0,115 P<0,001	r=0,124 P<0,001	r=0,945 P<0,001	r=1,000	r=0,176 P<0,001	r=0,252 P<0,001	r=0,072 P=0,004
HDL kolesterol (mmol/L)	r=0,016 P=0,519	r=-0,176 P<0,001	r=-0,273 P<0,001	r=-0,133 P<0,001	r=0,305 P<0,001	r=0,176 P<0,001	r=1,000	r=-0,418 P<0,001	r=0,102 P<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	r=0,059 P=0,016	r=0,233 P<0,001	r=0,429 P<0,001	r=0,341 P<0,001	r=0,350 P<0,001	r=0,252	r=-0,418	r=1,000	r=0,031 P=0,205
Indeks mediteranske prehrane	r=0,042 P=0,092	r=-0,063 P=0,013	r=-0,045 P=0,069	r=0,065 P=0,009	r=0,093 P<0,001	r=0,072 P<0,001	r=0,102 P<0,001	r=0,031 P=0,205	r=1,000

U analizi je korišten Spearman-ov test rang korelacije

	Fibrinogen (g/L)	Indeks mediteranske prehrane	Pivo	Bijelo vino	Crno vino	Bevanda (crno vino)	Bevanda (bijelo vino)	fiestoko pi e
Fibrinogen (g/L)	r=1,000 P=0,000	r=0,042 P=0,092	r=-0,136 P<0,001	r=-0,112 P<0,001	r=-0,063 P=0,013	r=-0,004 P=0,876	r=-0,034 P<0,001	r=-0,074 P=0,003
Indeks mediteranske prehrane	r=0,042 P=0,092	r=1,000 P=0,000	r=-0,126 P<0,001	r=-0,035 P=0,164	r=0,018 P=0,484	r=0,027 P=0,277	r=0,024 P=0,347	r=-0,053 P=0,003
Pivo	r=-0,136 P<0,001	r=-0,126 P<0,001	r=1,000 P=0,000	r=0,184 P<0,001	r=0,148 P<0,001	r=0,066 P=0,009	r=0,094 P<0,001	r=0,197 P<0,001
Bijelo vino	r=-0,112 P<0,001	r=-0,035 P=0,164	r=0,184 P<0,001	r=1,000 P=0,000	r=0,211 P<0,001	r=-0,154 P<0,001	r=0,118 P<0,001	r=0,067 P=0,007
Crno vino	r=-0,063 P=0,013	r=0,018 P=0,484	r=0,148 P<0,001	r=0,211 P<0,001	r=1,000 P=0,000	r=-0,084 P=0,001	r=-0,141 P<0,001	r=0,106 P<0,001
Bevanda (crno vino)	r=-0,004 P=0,876	r=0,027 P=0,277	r=0,066 P=0,009	r=-0,154 P<0,001	r=-0,084 P=0,001	r=1,000 P=0,000	r=0,072 P=0,004	r=0,022 P=0,380
Bevanda (bijelo vino)	r=-0,034 P=0,180	r=0,024 P=0,347	r=0,094 P<0,001	r=0,118 P<0,001	r=-0,141 P<0,001	r=0,072 P=0,004	r=1,000 P=0,000	r=0,017 P=0,499
fiestoko pi e	r=-0,074 P=0,003	r=-0,053 P=0,034	r=0,917 P<0,001	r=0,067 P=0,007	r=0,106 P<0,001	r=0,022 P=0,380	r=0,017 P=0,499	r=1,000 P=0,000

U analizi je korišten Spearman-ov test rang korelacije

**Tablica 16.** Rezultati logističke regresije (uključeni su samo ispitanici s normalnim vrijednostima koncentracije fibrinogena i ispitanici s koncentracijom >4 g/L)

<b>Varijabla</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Dob	1,015	0,995 - 1,035
Spol (žene su poredbena skupina)	0,450	0,248-0,819
ITM	1,028	0,978 ó 1,080
Prisutnost kronične bolesti (zdravi ispitanici su poredbena skupina)		
Prisutna 1 ili 2 kronične bolesti	2,338	1,365 ó 4,007
Prisutno 3-5 kroničnih bolesti	2,286	0,908 ó 5,759
Pušenje (nepuša i su poredbena skupina)	1,098	0,646 - 1,865
Godine hoda	0,983	0,912 - 1,059
Tjelesna aktivnost (teška aktivnost je poredbena skupina)		
Laka	1,097	0,548 - 2,197
Umjerena	1,132	0,698 - 1,836
Pivo	0,987	0,805 - 1,210
Bijelo vino	1,130	0,879 - 1,453
Crno vino	1,082	0,841 - 1,391
Bevanda, crno vino	1,046	0,937 - 1,168
Bevanda, bijelo vino	0,911	0,762 - 1,089
piće	0,018	0,000 - 23,951
Indeks mediteranske prehrane	0,965	0,905 - 1,029

Rezultati logističke regresije prikazani u Tablici 16. pokazuju kako muškarci imaju čak 45% manju vjerojatnost imati povišenu koncentraciju fibrinogena u odnosu na žene (OR=0,45; 95%CI 0,25-0,82). Također značajan podatak je i taj kako ispitanici koji imaju jednu ili dvije kronične bolesti imaju 2 puta veći rizik za povišenu koncentraciju fibrinogena, u odnosu na ispitanike koji nemaju dijagnosticiranu niti jednu kroničnu bolest.

#### **4. RASPRAVA**

U ovom istraživanju nismo uspjeli dokazati povezanost konzumiranja mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena u plazmi. Naime, u ukupnom uzorku od 1647 ispitanika prosje na vrijednost indeksa mediteranske prehrane iznosila je 10 bodova od maksimalna 24 boda. Tomu u prilog govori i činjenica kako je u sve 3 skupine ispitanika s koncentracijama fibrinogena  $<1,5$  g/L, od  $1,5-4,0$  g/L i  $>4,0$  g/L, indeks mediteranske prehrane bio jednak, tj. njegov medijan je iznosio 10 bodova.

U ukupnom uzorku ispitanika samo je 17,7% ispitanika zadovoljilo dovoljan broj kriterija koji opisuju mediteranski način prehrane, kako bi dobili  $\times 14$  bodova za indeks mediteranske prehrane, što je grani na vrijednost prema istraživačkoj skupini koja je razvila korišteni indeks (44), i smatra se dobrim pridržavanjem smjernica mediteranske prehrane. Dakle, rezultati ovog istraživanja ukazuju na činjenicu kako se ispitanici i nisu pridržavali, niti u dovoljnoj mjeri prakticirali pravi obrazac mediteranske prehrane u onolikoj mjeri koliko bi se očekivalo, s obzirom na geografski položaj i tradicionalne običaje.

Naše istraživanje pokazalo je suglasnosti, ali i nesuglasnosti s drugim, sličnim istraživanjima. Primjerice, kao i u većini sličnih istraživanja, koncentracija fibrinogena povećavala se s dobi, što je pokazano i u našem istraživanju (21,44). Taj porast tijekom starenja pripisuje se smanjenom iskorištavanju fibrinogena, a ne njegovoj povećanoj sintezi (22). Kad je riječ o drugim neovisnim kardiovaskularnim rizicima, kao što su ITM, opseg struka i kukova, najveće koncentracije fibrinogena imali su ispitanici s povećanim vrijednostima navedenih parametara, što je i u skladu s činjenicom kako veći broj neovisnih kardiovaskularnih čimbenika potencira povećanje ostalih rizika njihovih čimbenika. Ovaj rezultat jednak je ostalim sličnim epidemiološkim studijama koje su također pronašle pozitivnu korelaciju između vrijednosti ITM, opsega struka i kukova i koncentracije fibrinogena (23-25). Navedeni podatak koristan je utoliko, što bi se smanjenjem tjelesne mase, a time i ostalih antropometrijskih parametara, koncentracija fibrinogena smanjila, time bi se znatno smanjio i ukupni kardiovaskularni rizik (23, 45).

Tjelesna je aktivnost, naravno, vrlo važna kako u održavanju sveukupnog zdravlja, tako i u sprječavanju debljanja, a time i sprječavanju svih posljedica debljine, od čestih bolesti, hipertenzije, do između ostalog održavanja koncentracije fibrinogena u plazmi normalnom. Različite epidemiološke studije podržavaju ovaj podatak, čime govore o obrnuto proporcionalnom odnosu tjelesne aktivnosti i koncentracije fibrinogena. Dakle,



bavljenje određenom tjelesnom aktivnošću, koja niti ne mora biti teška, ali je poželjno da bude kontinuirana, smanjuje plazmatsku razinu fibrinogena (45). S druge strane, naša istraživanja nije pokazalo statistički značajnu povezanost između dnevnog tjelesne aktivnosti i koncentracije fibrinogena, vjerojatno jer je najveći broj naših ispitanika (1420) imao normalne vrijednosti fibrinogena u plazmi (1,5-4,0 g/L), dok je bilo samo 98 imalo povišene vrijednosti fibrinogena. Dakle, potrebno je napraviti istraživanje s puno većim uzorkom ispitanika koji imaju povišenu razinu fibrinogena u plazmi kako bi se eventualno dobili statistički značajni rezultati.

Statistički značajan rezultat dobiven je i kad je riječ o pušenju. Najveći broj pušača bio je u skupini koja je imala normalnu koncentraciju fibrinogena u plazmi (1,5-4,0 g/L). Taj podatak u suprotnosti je s većinom epidemioloških studija koje govore da su plazmatske koncentracije fibrinogena puno veće u osoba koje puše. Dokazano je i kako je u kroničnih pušača dnevna proizvodnja fibrinogena ( $22,7 \pm 1,3$  mg/kg) naspram nepušača u kojih je dnevna proizvodnja  $16,0 \pm 1,3$  mg/kg. Međutim, prestankom pušenja na samo 2 tjedna, jetrena proizvodnja fibrinogena se smanjuje, što bi značilo da prestanak pušenja smanjuje ukupni kardiovaskularni rizik osim preko neposrednog upalnog utjecaja pušenja na krvnu stijenku i posrednim preko smanjenja koncentracije fibrinogena (46,49).

Još jedan važan rezultat koji je dobiven našim istraživanjem je statistički značajna povezanost sistoličkog tlaka (mmHg) u skupini ispitanika s povišenom koncentracijom fibrinogena ( $>4,0$  g/L). Taj je rezultat u skladu i s velikim epidemiološkim studijama koje govore o pozitivnoj korelaciji između krvnog tlaka i koncentracije fibrinogena. Zanimljivo je kako povišena koncentracija fibrinogena povećava rizik nastanka hipertenzije u sljedećih 5 godina, kao i obrnuto, povećani krvni tlak povećava sveukupni kardiovaskularni rizik i preko povećanja koncentracije fibrinogena (50).

Kad je riječ o koncentraciji glukoze u krvi, najviše, ali opet normalnu vrijednost imali su ispitanici koji su imali koncentraciju fibrinogena  $>4,0$  g/L. Iako, kod osoba koje boluju od dijabetesa, razina fibrinogena je povišena. Mehanizam zbog kojeg se fibrinogen povećava još uvijek nije jasan, ali je očigledna bolest sama po sebi prokoagulantna bolest, tako da se između ostalih povećava i fibrinogen. Ta činjenica, naravno, nije poželjna, budući da se time izrazito povećava rizik mikro i makrovaskularnih posljedica endokrine bolesti, koje mogu biti kobne za

pacijenta. Stoga je potrebno držati se higijensko-dijetetskih mjera, a tek onda hipoglikemi ne terapije ukoliko je potrebna, kako bi se i razina fibrinogena normalizirala (51).

Nadalje, na-e je istraflivanje pokazalo i statisti ki zna ajnu povezanost izme u koncentracije fibrinogena i LDL kolesterola. Najvi-a vrijednost kolesterola bila je u grupi ispitanika s koncentracijom fibrinogena  $>4,0$  g/L. Taj podatak je u suglasnost i s ostalim sli nim epidemiolo-kim studijama. Ta je povezanost pokazana kao neovisna o ostalim kardiovaskularnim rizi nim imbenicima (ITM, dob, ostali serumski lipidi, inzulinska rezistencija) (52).

Ono -to je tako er na-e istraflivanje pokazalo zna ajnim je podatak da mu-karci imaju ak 55% manju -ansu za povi-enu koncentraciju fibrinogena u odnosu na flene. Taj podatak nije u skladu dosada-njim epidemiolo-kim studijama. Druge epidemiolo-ke studije govore ve inom u prilog jednakog povi-enja koncentracije fibrinogena i u mu-karaca i u flena (20). Nadalje, zna ajan podatak je i taj da osobe koje boluju od jedne ili dvije kroni ne bolesti, imaju 2 puta ve i rizik povi-enja koncentracije fibrinogena u odnosu na osobe koje nemaju niti jednu kroni nu bolest. Ovo je u skladu s ve navedenom ovisno- u plazmatske koncentracije fibrinogena s razli itim kroni nim bolestima, ponajvi-e kardiovaskularnim (30).

U nedostatke ovog istraflivanja mo flemo ubrojiti presje ni ustroj istraflivanja u kojem ne mo flemo govoriti o uzro no-posljedi nom slijedu. Nadalje, uzorak ispitanika koji je bio sastavljen od gotovo dvostruko vi-e flena negoli mu-karaca, -to je posljedica ve eg odziva flena za uklju ivanje u istraflivanje i preventivne zdravstvene preglede. Me utim, ovaj uzorak ne mora nuflno biti reprezentativan za op u populaciju otoka Kor ule.

Kao prednost ovog istraflivanja mo fle se navesti relativno veliki broj ispitanika s otoka Kor ule, podru ja Hrvatske za koje se smatra da odrflava tradicionalni na in flivota, posebice flivotnih navika, -to ga ini idealnim za procjenu opstanka tradicionalne mediteranske prehrane u Hrvatskoj.

## **5. ZAKLJUČCI**

Unato o ekivanoj visokoj uestalosti i prakticiranju obrasca mediteranske prehrane, ona na kraju nije pronaena u zadovoljavajuoj mjeri i sastavu. S obzirom na relativno nisku uestalost primjene mediteranske prehrane (18%) na-i rezultati su mogli biti lafno negativni jer nisu mogli u dovoljnoj mjeri prikazati utjecaj mediteranske prehrane na mjerene biokemijske parametre. Stoga je potrebno napraviti daljnja istraflivanja koja e pratiti povezanost obrasca mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena, ali i ostalih kardiovaskularnih rizi nih imbenika.

Kratak prikaz dobivenih rezultata u ovom istraflivanju:

1. Nije pronaena o ekivana povezanost izme u mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena
2. Ljudi iz ispitivanih podruja ne pridrlavaju se u dovoljnoj mjeri obrasca mediteranske prehrane (prosje na vrijednost indeksa mediteranske prehrane iznosila je 10 bodova od maksimalnih 24 boda)
3. Koncentracija fibrinogena poveavala se s dobi ispitanika, te je tako najvi-a bila u ispitanika iznad 65 godina, -to je u skladu s ostalim sli nim epidemiolo-kim studijama.
4. Ispitanici s najve om vrijedno-u ITM-a, opsega struka i kukova, imali su i najvi-u koncentraciju fibrinogena u plazmi
5. Pu-enje nije pokazalo pozitivnu povezanost s koncentracijom fibrinogena
6. Sistoli ki tlak bio je u prosjeku vi-i u skupini ispitanika s koncentracijom fibrinogena >4,0 g/L nego u ostalih
7. LDL kolesterol statisti ki zna ajno je rastao kako se poveavala koncentracija fibrinogena
8. Mu-karci imaju 55% manju -ansu povi-enja koncentracije fibrinogena u odnosu na flene.
9. Osobe koje imaju jednu ili dvije kroni ne bolesti imaju 2 puta ve u vjerojatnost za povi-enu koncentraciju fibrinogena u odnosu na one koje nemaju niti jednu kroni nu bolest

## **6. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je ispitati postoji li povezanost između pridržavanja obrasca mediteranske prehrane i koncentracije fibrinogena u plazmi te uz to ispitati u kolikoj se mjeri stanovnici Korčule pridržavaju tradicionalne mediteranske prehrane.

**Materijali i metode:** Presjekom istraživanjem obuhvaćeno je 1647 stanovnika s područja otoka Korčule. Istraživanje je provedeno u okviru projekta „Špleitropija, genske mreže i putevi u izoliranim ljudskim populacijama: 10.001 Dalmatinac“. Ispitanicima su izmjereni krvni tlak i antropometrijski pokazatelji, ispunili su niz upitnika o zdravlju i bolestima, načinu života i prehrambenim navikama te su provedene biokemijske analize, uključujući i određivanje koncentracije lipida, glukoze i fibrinogena.

**Rezultati:** Koncentracija fibrinogena povećava se s dobi i žene u većem postotku imaju povišene vrijednosti fibrinogena u odnosu na muškarce. Najviše prosječne vrijednosti indeksa tjelesne mase, kao i opseg struka i kukova, zabilježeni su u ispitanika kojima je koncentracija fibrinogena bila iznad 4,0 g/L. Sistolički je tlak bio je statistički značajno povezan s koncentracijom fibrinogena ( $P=0,001$ ). U skupinama koje imaju normalne vrijednosti fibrinogena u plazmi (1,5-4,0 g/L), prosječna vrijednost sistoličkog tlaka iznosila je 130 mmHg, dok je u skupini ispitanika s fibrinogenom iznad 4,0 g/L prosječna vrijednost bila za 5 mmHg viša. Prosječna vrijednost dijastoličkog tlaka, s druge strane, u sve 3 skupine plazmatskih koncentracija fibrinogena iznosila 80 mmHg, ali je razdioba između skupina bila različita, što je uvjetovalo statistički značajnu razliku ( $P=0,009$ ). Indeks mediteranske prehrane  $\times 14$  bodova, koji bi ukazivao na dobro pridržavanje obrasca mediteranske prehrane, bio je prisutan u vrlo malom postotku ispitanika, njih samo 18%. U modelu logističke regresije indeks mediteranske prehrane nije bio značajno povezan s povišenom vrijednošću fibrinogena ( $OR=0,965$ ; 95% CI 0,905-1,029), a imbenici koji su bili povezani s povišenim vrijednostima koncentracije fibrinogena su spol i prisutnost kroničnih bolesti. Tako su muškarci imali za 55% manju vjerojatnost za povišenu koncentraciju fibrinogena u odnosu prema ženama ( $OR=0,450$ ; 95% CI 0,248-0,819), a ispitanici koji su imali jednu ili dvije kronične bolesti imali su 2,3 puta veću vjerojatnost za povišenu koncentraciju fibrinogena u odnosu na ispitanike bez kronične bolesti ( $OR=2,338$ ; 95% CI 1,365-4,007).

**Zaključak:** Potrebni su dodatni napor u promoviranju mediteranske prehrane kao jednog od načina zdravog života, a ne samo kao terapijske mogućnosti kod već oboljelih osoba. Unatoč poimanju kako se stanovnici hrvatskih otoka i priobalja hrane prema

principima mediteranske prehrane, u ovom istraživanju dobiveni su rezultati koji ukazuju na upravo suprotno.

## **7. SUMMARY**



## **Diploma Thesis Title:** Mediterranean diet and concentration of fibrinogen

**Objective:** The aim of this study was to examine whether there is a relation between the Mediterranean diet and concentration of fibrinogen in the population of Kor ula island, and in addition to examine how the inhabitants of the areas are sticking to the traditional Mediterranean diet.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study included 1647 patients from Kor ula island. The study was performed as a part of the project named šPleitropija, genske mreže i putevi u izoliranim ljudskim populacijama: 10.001 Dalmatinacō. Respondents were invited to join the research through their family physicians and the media (posters in public places, radio and local newspaper). After the joining the study, respondents were taken the fasting blood picture to make all of the blood tests. A remaining blood was frozen to -80 degrees to ensure its stability for the future tests. The respondents also filled out a questionnaire which was consisted of several large sections: demographic data (age, gender, socioeconomic status), history of illness, eating habits, smoking, alcohol consumption, physical activity, questionnaire about sleeping habits and general health questionnaire. History of illness included the questions about presence of chronic diseases that have been diagnosed by a physician. Chronic diseases we took notes about were: hypertension, coronary heart disease, brain stroke, schizophrenia, bipolar disorder, carcinoma, diabetes and gout.

**Results:** With our study we confirmed that the concentration of fibrinogen increases with age. The group of respondents with high level of fibrinogen ( $<4,0$  g/L) was mostly composed of women (6,9%) in opposition to men (4,5%). BMI ( $\text{kg/m}^2$ ), waist and hips circumference (cm) were the highest in the respondents whose concentration of fibrinogen was  $>4,0$ g/L and the lowest BMI ( $\text{kg/m}^2$ ), waist and hips circumference (cm) were in the group of respondents with the level of fibrinogen  $<1,5$  g/L. Systolic pressure was significantly related with concentration of fibrinogen ( $P=0,001$ ). In the group of respondents that had normal concentration of plasma fibrinogen (1,5-4,0 g/L), average value of systolic pressure was 130 mmHg, while on the other hand in the group of respondents with the high level of fibrinogen ( $>4,0$  g/L) average value of systolic pressure was 5 mmHg higher. The average value of diastolic pressure was in

all of the three groups 80 mmHg, but the distribution between the groups was different and that made the information statistically significant ( $P=0,009$ ). The index of Mediterranean diet  $\times 14$ , which would be suggestive that people really eat all components of the Mediterranean diet, was found only in 292 of total 1647 of the respondents.

**Conclusion:** Further efforts are needed to promote the Mediterranean diet as one of the ways of healthy life, not only as therapeutic options for people that are already diagnosed with a chronic disease. Despite the perception of how people on the Croatian islands and coastal areas are maintaining their diet according to the principles of the Mediterranean diet, in this study were obtained results that indicate just the opposite.

## **8. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Marucco A, Fenoglio I, Turci F, Fubini B. Interaction of fibrinogen and albumin with titanium dioxide nanoparticles of different crystalline phases. *J Phys Conf Ser* . 2013.;429:012014.
2. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S, i ostali. HAEMOSTATIC FUNCTION AND ISCHAEMIC HEART DISEASE: PRINCIPAL RESULTS OF THE NORTHWICK PARK HEART STUDY. *Lancet* 2016.;328(8506):53367.
3. Jensen T, Halvorsen S, Godal HC, Sandset PM, Skjønberg OH. Discrepancy between Fibrinogen Concentrations Determined by Clotting Rate and Clottability Assays during the Acute-Phase Reaction. *Thromb Res* 2016.;100(5):3976403.
4. Palareti G, Maccaferri M, Manotti C, Tripodi A, Chantarangkul V, Rodeghiero F, i ostali. Fibrinogen assays: a collaborative study of six different methods. CISMEL Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi in Ematologia e Laboratorio. *Clin Chem. Am Assoc Clin Chem*; 1991.;37(5):71469.
5. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, i ostali. The Effects of Fibrinogen Levels on Thromboelastometric Variables in the Presence of Thrombocytopenia. *Anesth Analg* [Internet]. 2009.;108(3). Preuzeto od: [http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2009/03000/The\\_Effects\\_of\\_Fibrinogen\\_Levels\\_on.15.aspx](http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2009/03000/The_Effects_of_Fibrinogen_Levels_on.15.aspx)
6. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006.;94(1):10621.
7. MOESSON MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* [Internet]. Blackwell Science Inc; 2005.;3(8):18946904.
8. Weisel JW, Medved L. Fibrinogen and Fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005.;70(04):247699.
9. Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB, Sobel BE. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein:: a potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1999.;33(1):26166.
10. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, i ostali.

Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. *Circ* 2000.;102 (14 ):163468.

11. Lowe GD, Drummond MM, Lorimer AR, Hutton I, Forbes CD, Prentice CR, i ostali. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J* 1980.;280(6215):67364.
12. Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, i ostali. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol*. Elsevier; 2016.;85(6):71569.
13. Kannel WB. Influence of Fibrinogen on Cardiovascular Disease. *Drugs*. 1997.;54(3):32640. 14. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, Vestbo J, Graham Barr R, Tetzlaff K, i ostali. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* (Miami, Fla). 2015.;2(1):23634.
15. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, i ostali. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2013.;68(7):67066.
16. Takeda Y, Chen AY. Fibrinogen metabolism and distribution in patients with the nephrotic syndrome. *Transl Res*. Elsevier; 10. jun 2016.;70(4):678685.
17. Hamsten A, De Faire U, Iselius L, Blombäck M. GENETIC AND CULTURAL INHERITANCE OF PLASMA FIBRINOGEN CONCENTRATION. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 2016.;330(8566):988691.
18. Thomas AE, Green FR, Lamlum H, Humphries SE. The association of combined alpha and beta fibrinogen genotype on plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers. *J Med Genet* 1995.;32(8):58569.
19. Kelleher CC. Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 1992.;8(1):79682.
20. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003.;96(10):711629.
21. Tarallo P, Henny J, Gueguen R, Siest G. Reference Limits of Plasma Fibrinogen. *Clin*

- Chem Lab Med. 1992.;30(11):745652.
22. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1998.;275(6):E1023630.
  23. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in Obesity Before and After Weight Reduction. *Obes Res* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 1995.;3(1):4368.
  24. Craveri A, Tornaghi G, Paganardi L, Ranieri R, Leonardi G, Di Bella M. [Hemorheologic disorders in obese patients. Study of the viscosity of the blood, erythrocytes, plasma, fibrinogen and the erythrocyte filtration index]. *Minerva Med.* 1987.;78(13):8996 906.
  25. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Borra M, D'Errico N, Macchia G, i ostali. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; 2001.;17(2):1246 30.
  26. Li-Saw-Hee FL, Blann a D, Edmunds E, Gibbs CR, Lip GY. Effect of acute exercise on the raised plasma fibrinogen, soluble P-selectin and von Willebrand factor levels in chronic atrial fibrillation. *Clin Cardiol* [Internet]. 2001.;24(5):409614.
  27. Gibbs CR, Blann AD, Edmunds Eiry M, Watson RDS, Lip GYH. Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* [Internet]. Wiley Periodicals, Inc.; 2001.;24(11):72469.
  28. Zanettini R, Bettega D, Agostoni O, Ballestra B, del Rosso G, Di Michele R, i ostali. Exercise Training in Mild Hypertension: Effects on Blood Pressure, Left Ventricular Mass and Coagulation Factor VII and Fibrinogen. *Cardiology* [Internet]. 1997.;88(5):468673.
  29. Bettega D, Zanettini R, Ferretti M. [Physical training exercise reduces the plasma levels of fibrinogen in subjects with mild hypertension]. *Ann Ital Med Int.* 1995.;10(3):1676 170.
  30. Cushman M, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, i ostali. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the

- elderly: the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Investigators. *Am J Epidemiol.* 1996.;143(7):665-676.
31. Ernst E. Oral contraceptives, fibrinogen and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2016.;93(1):165.
  32. Dotevall A, Kutti J, Teger-Nilsson A-C, Wadenvik H, Wilhelmsen L. Platelet reactivity, fibrinogen and smoking. *Eur J Haematol*; 1987.;38(1):55-69.
  33. Iso H, Shimamoto T, Sato S, Koike K, Iida M, Komachi Y. Passive Smoking and Plasma Fibrinogen Concentrations. *Am J Epidemiol* 1996.;144 (12 ):115-164.
  34. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ Br Med J* 1996.;312(7038):1061-65.
  35. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J Immunol. Am Assoc Immunol*; 1989.;142(3):808-612.
  36. SATO S, ISO H, NAITO Y, KIYAMA M, KITAMURA A, IIDA M, i ostali. Plasma Fibrinogen and its Correlates in Urban Japanese Men. *Int J Epidemiol* 1996.;25 (3 ):521-67.
  37. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Puigdomenech E, Notario-Pacheco B, Mendizabal-Gallastegui N, i ostali. Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet. *Nutr J* . 2015.;14(1):169.
  38. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, i ostali. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012.;65(6):577-683.
  39. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-2013;1994. *Atherosclerosis* 2016.;210(2):630-66.

40. Bonaccio M, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G. Mediterranean Diet and Low-grade Subclinical Inflammation: The Moli-sani Study [Internet]. *Tom 15, Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). str. 18624. 4
41. Bekkouche L, Bouchenak M, Malaisse WJ, Yahia DA. The Mediterranean Diet Adoption Improves Metabolic, Oxidative, and Inflammatory Abnormalities in Algerian Metabolic Syndrome Patients. *Horm Metab Res.* 20.01.2014 izd. 2014.;46(04):274682.
42. Michalsen a, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NTM, Moebus S, Kannenberg F, i ostali. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr.* 2006.;60(4):478685.
43. Galas a, Kulig P, Kulig J. Dietary inflammatory index as a potential determinant of a length of hospitalization among surgical patients treated for colorectal cancer. *Eur J Clin Nutr;* 2014.;68(November 2013):167.
44. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a Mediterranean Diet Serving Score. *PLoS One* 2015.;10(6):e0128594.
45. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, i ostali. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011.;14(12A):2274684.
46. Drenos F, Miller GJ, Humphries SE. Increase of Plasma Fibrinogen Levels and Variability with Age in a Sample of Middle Aged Healthy Men. *Ann Hum Genet;* 2007.;71(1):43653.
47. Aziz CBA, Omar N, Abdullah WZ, Jalil RA, Nik WSW, Zakaria R. Reduced fibrinogen, fibrinolytic biomarkers, and physical parameters after a weight-loss program in obese subjects. *N Am J Med Sci.* 2014.;6(8):377682.
48. Hunter K a, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan M a. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci (Lond)*2001.;100(4):459665.
49. Tuut M, Hense H-W. Smoking, Other Risk Factors and Fibrinogen Levels: Evidence of Effect Modification. *Ann Epidemiol* 2001.;11(4):23268.



50. Shankar A, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Positive association between plasma fibrinogen level and incident hypertension among men: Population-based cohort study. *Hypertension*. 2006.;48(6):1043-69.
51. Bembde AS. A Study of Plasma Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus and its Relation to Glycemic Control. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012.;28(2):105-68.
52. Halle M, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Association between serum fibrinogen concentrations and HDL and LDL subfraction phenotypes in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Am Heart Assoc*; 1996.;16(1):144-68.



**Osobni podaci:**

Ime i prezime: Anđela Jurić

Adresa: Zagrebačka 14, 88000, Mostar, Bosna i Hercegovina

Telefon: +385955834267

E-mail:andjelajurisc1@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 03. travnja 1991. u Mostaru, Bosna i Hercegovina

**Školovanje:**

1998.-2006. god. Osnovna škola Ivana Mafluranića, Posušje

2000.-2006. god. Osnovna glazbena škola Posušje

2006.- 2010. god. Gimnazija fra Grge Martića. Mostar

2010.- 2016. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer doktor medicine

**Ostale aktivnosti:**

2016. dobitnica Dekanove nagrade za akademsku godinu 2014./2015.

Aktivno sudjelovanje u splitskoj podružnici udruge studenata medicine CroMSIC i studentskoj sekciji za hitnu medicinu

Demonstratorica na katedri za Anatomiju

Međunarodna razmjena studenata medicine u Tajland (2015.) i u Meksiko (2016.)

**Strani jezik:**

Engleski jezik: napredna razina

Njemački jezik: napredna razina



## **10. PRILOZI**

### **PRILOG 1**

Anketni upitnik o prehrambenim navikama

**1. Koje vrste masnoće najčešće koristite u pripremanju obroka?**

- (a) biljna ulja (suncokretovo, buđino i sl.) (1) uvijek; (2) ponekad; (3) nikada
- (b) maslinovo ulje (1) uvijek; (2) ponekad; (3) nikada
- (c) svinjsku mast ili drugu životinjsku masnoću (1) uvijek; (2) ponekad; (3) nikada

## 2. Kod pripremanja obroka, povrće najčešće:

(1) kuhate; (2) pirjate (dinstano); (3) pržite; (4) pečete; (5) ne jedem povrće

## 3. Kod pripremanja obroka, meso najčešće:

(1) kuhate; (2) pirjate (dinstano); (3) pržite; (4) pečete; (5) ne jedem meso

## 4. Koliko šećera dnevno uzimate (za kavu, bijelu kavu, čaj, pri pripremi sokova)?

(0) ne uzimam – ništa; (1) jednu čajnu žličicu; (2) jednu veliku žličicu; (3) više od 1 velike žlice

## 5. Solite li ikada hranu prije nego ju probate?

(0) nikada; (1) povremeno; (2) često; (3) gotovo uvijek

## 6.-23. . Zaokružite na ovom popisu koliko često JEDETE ove namirnice (zaokružite za svaku namirnicu):

NAMIRNICE	(1) Svaki dan	(2) 2-3 x tjedno	(3) 1 x tjedno	(4) 1 x mjes.	(5) Rijetko	(6) Nikada
6. Mlijeko	1	2	3	4	5	6
7. Jogurt, AB kultura, kefir	1	2	3	4	5	6
8. Vrhnje	1	2	3	4	5	6
9. Sir i svježi	1	2	3	4	5	6

10. Sir ó topljeni	1	2	3	4	5	6
11. Sir ó tvrdi	1	2	3	4	5	6
12. Svinjetina	1	2	3	4	5	6
13. Govedina	1	2	3	4	5	6
14. Teletina	1	2	3	4	5	6
15. Janjetina	1	2	3	4	5	6
16. Piletina	1	2	3	4	5	6
17. Puretina	1	2	3	4	5	6
18. Jetra, srce (iznutrice)	1	2	3	4	5	6
19. Panceta	1	2	3	4	5	6
20. Hrenovke, kobasice	1	2	3	4	5	6
21. Salame	1	2	3	4	5	6
22. Pr-ut	1	2	3	4	5	6
23. Slane srdele	1	2	3	4	5	6

**24.- 56. Zaokružite na ovom popisu koliko često JEDETE ove namirnice (zaokružite za svaku namirnicu):**

NAMIRNICE	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	Svaki dan	2-3 x tjedno	1 x tjedno	1 x mjes.	Rijetko	Nikada

24. Bijela riba	1	2	3	4	5	6
25. Plava riba	1	2	3	4	5	6
26. ĆPlodovi morać (-koljke, rakovi i sl.)	1	2	3	4	5	6
27. Lignje, hobotnica	1	2	3	4	5	6
28. Jaja	1	2	3	4	5	6
29. Lisnato (salata, kelj, -pinat, blitva)	1	2	3	4	5	6
30. Korjenasto (mrkva, cikla, mladi luk)	1	2	3	4	5	6
31. Cvjetasto (brokula, cvjetaća)	1	2	3	4	5	6
32. Plodasto (patlidžan, rajčica)	1	2	3	4	5	6
33. Leguminoze (grah, grašak, soja, bob)	1	2	3	4	5	6
34. Konzervirano i ukiseljeno povrće	1	2	3	4	5	6
35. Krumpir	1	2	3	4	5	6
36. Svježe voće	1	2	3	4	5	6
37. Orasi i orašasti proizvodi	1	2	3	4	5	6
38. Bijeli kruh i peciva	1	2	3	4	5	6
39. Sušeno voće	1	2	3	4	5	6
40. Tjestenina i riža	1	2	3	4	5	6
41. Integralni kruh i peciva	1	2	3	4	5	6
42. Kolači	1	2	3	4	5	6
43. Ćokolada	1	2	3	4	5	6
44. Keksi	1	2	3	4	5	6
45. Bomboni	1	2	3	4	5	6
46. Slane grickalice (čips, -tapići, itd.)	1	2	3	4	5	6
47. Džem, marmelada, džele, puding	1	2	3	4	5	6
48. Čedevita	1	2	3	4	5	6
49. Gazirana pića (Coca-Cola, itd.)	1	2	3	4	5	6



50. Pivo	1	2	3	4	5	6
51. Bijelo vino	1	2	3	4	5	6
52. Crno vino	1	2	3	4	5	6
53. Bevanda	1	2	3	4	5	6
54. fiestoka alkoholna pi a	1	2	3	4	5	6
55. Kava	1	2	3	4	5	6
56. aj	1	2	3	4	5	6

## PRILOG 2

Anketni upitnik svjetske zdravstvene organizacije

**1. Pušite li duhan?** (1) Da (2) Ne [*idite na pit. 80*] (3) Biv-i pu-a [*idite na pit. 79*]

**2. Ako pušite, to su:** (1) Cigarete (2) Lula (3) Cigare

**3. Koliko ih popušite dnevno** \_\_\_\_\_

**4. Tijekom koliko godina pušite** \_\_\_\_\_

**5. Ako ste bivši pušač:**

(79a) koliko ste godina bili pu-a \_\_\_\_\_

(79b) koliko ste pu-ili dnevno \_\_\_\_\_

(79c) prije koliko godina ste prestali pu-iti \_\_\_\_\_

**6. Koliko tjedno alkohola konzumirate?**

Tip pi a	Koli ina u litrama ( <b>tjedno</b> )
(a) Pivo	
(b) Bijelo vino	
(c) Crno/crveno vino	
(d) Bevanda (crno vino)	
(e) Bevanda (bijelo vino)	
(f) fiestoka pi a	

**7. Tjelesna aktivnost tijekom svakodnevnog rada:** (1) sjede a (2) laka (3) umjerena  
(4) te-ka

**8. Tjelesna aktivnost tijekom ostatka dana:** (1) sjede a (2) laka (3) umjerena  
(4) te-ka